

UNE DÉCENNIE D'AVANCÉES DANS L'ASTHME : L'APPORT DES BIOTHÉRAPIES

SCHLEICH F (1), FRIX AN (1), PAULUS V (1), GUISSARD F (1), SANCHEZ CE (1), HENKET ME (1), LOUIS R (1)

RÉSUMÉ : L'asthme est une maladie hétérogène chronique des voies aériennes. Il existe, en effet, différents phénotypes inflammatoires d'asthme induisant une réponse variable aux traitements et différents degrés de sévérité. Lorsque l'asthme est sévère et requiert le recours aux corticostéroïdes systémiques ou à des hospitalisations malgré un traitement de fond maximal chez un patient asthmatique bon observant dont les comorbidités ont été prises en charge, le pneumologue peut proposer un traitement biologique en vue de réduire les exacerbations et la dose de corticostéroïdes systémiques. Au cours des dix dernières années, les traitements biologiques dans la prise en charge de l'asthme sévère de type 2 se sont étoffés. À côté du traitement par anti-IgE (omalizumab), disponible depuis plus de 10 ans et recommandé dans l'asthme sévère extrinsèque, d'autres traitements bloquant l'IL-5 (mépilizumab, reslizumab) ou son récepteur (benralizumab) ont vu le jour. Ces traitements permettent une réduction des exacerbations et de la dose de corticostéroïdes systémiques, une amélioration du contrôle, des paramètres de qualité de vie et, pour certains d'entre eux, de la fonction respiratoire. D'autres traitements ciblés prometteurs seront bientôt disponibles en Belgique. En plus d'améliorer le contrôle symptomatique des patients asthmatiques sévères, les traitements biologiques ont permis de mieux comprendre les mécanismes conduisant au développement d'un asthme sévère.

MOTS-CLÉS : *Asthme sévère - Biothérapies - Inflammation type 2 - Expectorations induites - Eosinophiles*

ASTHMA : THE CONTRIBUTION OF BIOTHERAPIES

SUMMARY : Asthma is a chronic heterogeneous airway disease. There are different asthma inflammatory phenotypes with various responses to treatment and different disease severities. When asthma requires chronic systemic corticosteroids or hospitalizations despite maximal inhaled therapies in asthmatic patients in whom comorbidities have been managed and who are considered as compliant, the pulmonologist may propose biological treatment to reduce exacerbations and the dose of systemic corticosteroids. During the last ten years, the number of biologics for the management of type-2 severe asthma has increased. Anti-IgE monoclonal antibodies (omalizumab) are available for more than ten years and recommended in severe allergic asthma. New biologics are now available to block IL-5 (mepilizumab, reslizumab) or its receptor (benralizumab). These treatments allow a reduction of exacerbations and of the dose of systemic corticosteroids, an improvement in asthma control, in asthma quality of life and for some of them, an increase in lung function. New biologics will soon be available in Belgium for the management of severe asthma. In addition to the improvement of asthma control in severe asthma, biological treatments have improved the understanding of the mechanisms leading to severe asthma.

KEYWORDS : *Severe asthma - Biologicals - Type 2 inflammation - Induced sputum - Eosinophils*

INTRODUCTION

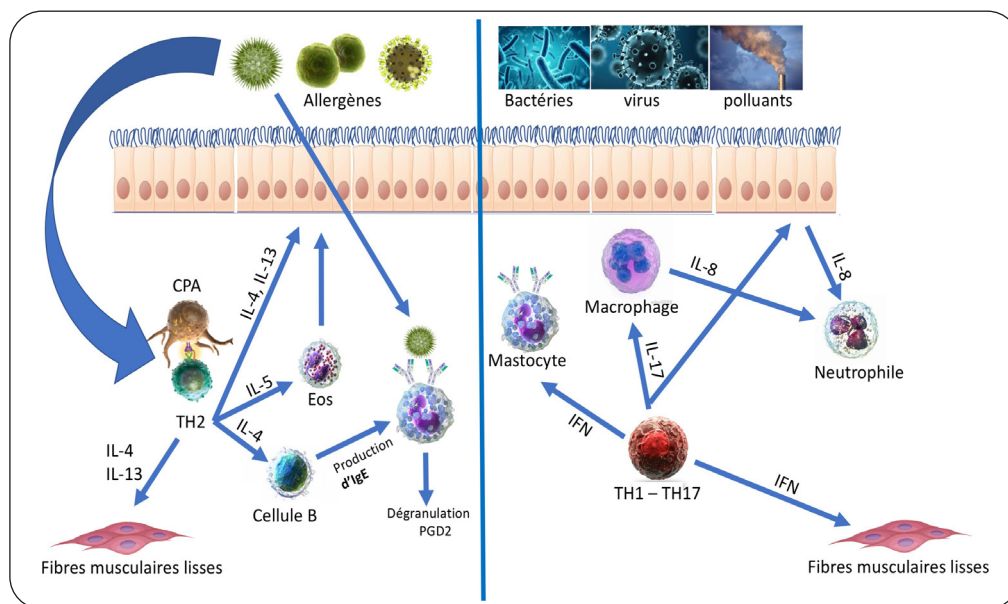
L'asthme est une maladie inflammatoire chronique hétérogène des voies respiratoires qui touche environ 5 à 10 % de la population générale (1). Un dixième de ces patients asthmatiques développera un asthme bronchique sévère. L'asthme sévère est défini par la présence d'un asthme non contrôlé malgré un traitement de fond par dose élevée de corticostéroïdes inhalés et un autre traitement de contrôle tels les bêta-2-agonistes à longue durée d'action, les anti-muscariniques à longue durée d'action, les anti-leucotriènes ou la théophylline. Les comorbidités doivent avoir été prises en charge et le patient doit être jugé bon observant au traitement de fond et présenter une technique d'inhalation correctement réalisée avant de pouvoir poser un diagnostic d'asthme sévère.

Le mauvais contrôle de l'asthme peut être défini par la présence d'exacerbations avec recours aux corticostéroïdes systémiques ou d'hospitalisations avec, parfois, séjour aux soins intensifs (2). L'usage régulier de corticostéroïdes systémiques peut induire de nombreux effets secondaires tels l'ostéoporose, des ulcères gastriques, des troubles du sommeil, une hypertension artérielle, un diabète cortico-induit, des fractures osseuses, des cataractes ou encore une amyotrophie (3, 4). De plus, l'arrêt d'un traitement de fond par corticostéroïdes oraux peut induire une insuffisance surrénalienne profonde (5). Le surcoût lié à ces comorbidités et aux hospitalisations ont conduit les scientifiques à tenter d'identifier des traitements ciblés permettant de limiter le risque d'exacerbations. En effet, dans l'asthme sévère, on observe une diminution de la réponse aux traitements classiques et la nécessité de traitements alternatifs, plus spécifiques, ciblant les cytokines jouant un rôle dans la sévérité de l'asthme.

Le type d'inflammation des voies aériennes détermine, en partie, la sévérité de l'asthme et joue un rôle dans l'identification de cibles thérapeutiques. Les mécanismes physiopathologiques de l'asthme sévère font intervenir

(1) Clinique de l'Asthme, Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Mécanismes physiopathologiques observés dans les différents phénotypes inflammatoires d'asthme en fonction du type d'activation de l'épithélium cilié respiratoire. CPA : cellule présentatrice de l'antigène. IL : interleukine. Eos : éosinophile. PG : prostaglandine. IFN : interféron



différentes cellules et médiateurs qui peuvent varier au cours du temps, en fonction de l'exposition à différents facteurs environnementaux. Le processus inflammatoire débute, habituellement, par l'activation de l'épithélium cilié respiratoire qui, ensuite, déclenche une cascade d'événements conduisant à une expression clinique et à une inflammation des voies aériennes, en fonction de l'agresseur épithélial (**Figure 1**). L'inflammation type 2 peut être induite suite au contact avec des aéro-allergènes auxquels le patient est sensibilisé. Ceci induit la production de différentes cytokines (IL-4, IL-5 et IL-13) qui génèrent et régulent l'inflammation des voies aériennes. Un autre type d'inflammation type 2 est induit par les cellules innées lymphoïdes de type 2, elles-mêmes capables de générer une inflammation éosinophilique sans stimulation allergénique. Les biomarqueurs, dont la présence indique une inflammation type 2, sont les éosinophiles, le monoxyde d'azote dans l'air exhalé (FeNO) et les immunoglobulines E (IgE) dont la présence est liée à l'action des cytokines IL-4, IL-5 et IL-13. Enfin, les phénotypes inflammatoires d'asthme sévère non type 2 comprennent l'asthme neutrophilique, le plus souvent induit par une exposition à des polluants, des produits bactériens ou viraux, et l'asthme paucigranulocytaire, peu inflammatoire, dans lequel les fibres musculaires lisses hypertrophiées semblent jouer un rôle central. Il y a peu de marqueurs de substitution pour l'inflammation non type 2 et nous avons montré précédem-

ment que l'analyse des gaz exhalés (Composés Organiques Volatiles – COV) était très prometteuse pour la prédiction de ce type d'asthme (6). L'inflammation des voies aériennes contribue à une majoration de l'hyperréactivité bronchique et de l'obstruction des voies respiratoires. Il est également probable que l'inflammation type 2 et non type 2 coexistent, au moins partiellement, chez certains patients, appelés «mixtes granulocytiques».

UN TRAITEMENT CIBLÉ POUR UNE PRISE EN CHARGE PERSONNALISÉE

La majorité des traitements biologiques développés à ce jour ciblent l'inflammation type 2 (7). Les traitements ciblés qui sont approuvés dans la prise en charge de l'asthme sévère sont dirigés contre des cytokines spécifiques de l'inflammation type 2 et sont des traitements efficaces qui permettent d'améliorer la prise en charge et l'évolution des patients asthmatiques sévères.

1. ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-IgE

Parmi les traitements biologiques disponibles, l'anti-IgE (omalizumab) est un anticorps monoclonal qui se lie aux IgE et inhibe leur fixation sur les récepteurs aux IgE de haute affinité présents à la surface des mastocytes et des basophiles et, donc, l'activation de ces cellules (8). Ce traitement, disponible en Belgique depuis plus

de dix ans, a fait ses preuves dans la prise en charge des patients asthmatiques sévères type 2, permettant une réduction des exacerbations (9, 10), une amélioration du contrôle de l'asthme et des paramètres de qualité de vie (11) en cas de sensibilisation à l'égard d'un aéro-allergène perannuel (12).

Nous avons réalisé une analyse de l'ensemble des patients asthmatiques sévères traités par omalizumab au sein de la clinique de l'asthme du CHU de Liège depuis 2007. L'analyse réalisée sur une population de 157 sujets avec une sensibilisation pour un aéro-allergène perannuel, a confirmé, en vie réelle, les résultats des essais contrôlés randomisés. En effet, l'omalizumab a permis une amélioration du contrôle et de la qualité de vie des patients, une réduction significative des exacerbations de 84 %, une réduction du FeNO et des éosinophiles de l'expectoration induite. Cependant, dans notre étude, l'omalizumab ne réduisait pas l'éosinophilie systémique (13).

2. ANTICORPS MONOCLONAUX BLOQUANT L'IL-5 OU SON RÉCEPTEUR

Au cours des dix dernières années, trois nouvelles biothérapies sont apparues comme améliorant, de façon significative, le contrôle de l'asthme en réduisant les exacerbations et la dose de corticostéroïdes systémiques chez ces patients chroniques. Ces traitements biologiques ciblent l'asthme sévère éosinophilique, type 2 en bloquant l'IL-5 elle-même (mépilizumab, Nucala® – reslizumab, Cinquaero®) ou en bloquant le récepteur à l'IL-5 (benralizumab, Fasenra®) (14). L'intensité de l'éosinophilie sanguine ne reflète pas toujours l'inflammation éosinophilique de l'expectoration induite (15, 16). Cependant, la complexité de l'obtention, en routine clinique, d'échantillons d'expectoration induite ne permet pas l'usage de ce gold standard en pratique clinique. C'est ainsi que la plupart des études évaluant l'efficacité des médicaments anti-IL-5 dans l'asthme sévère ont utilisé le taux d'éosinophiles systémiques pour la sélection des patients inclus dans les différentes études. Les éosinophiles systémiques sont corrélés à la sévérité de la maladie et au risque d'exacerbations. Les granules cytoplasmiques des éosinophiles contiennent les protéines basiques qui conduisent à des lésions des voies respiratoires et à de l'hyperréactivité bronchique. La production d'IL-5 par les lymphocytes TH2, les cellules innées lymphoïdes de type deux et les mastocytes, perpétue l'inflammation éosinophilique, en augmentant la production de nouveaux éosinophiles par la

moelle, en attirant ces éosinophiles vers les tissus respiratoires et en augmentant leur survie. Deux stratégies de traitement sont maintenant disponibles pour réguler l'IL-5 et la participation des éosinophiles à la sévérité de l'asthme, soit en bloquant l'IL-5, soit son récepteur.

A) MÉPOLIZUMAB

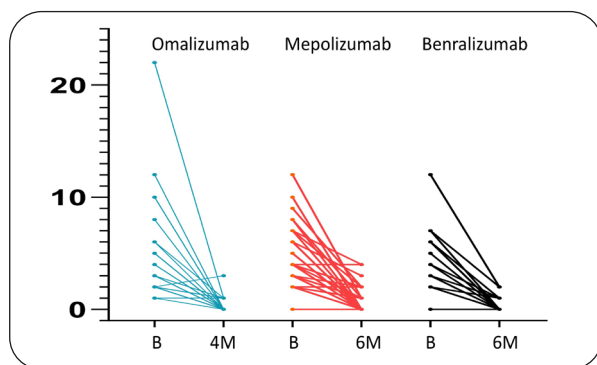
Le mépolizumab (Nucala®) est le premier anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-5 qui a été approuvé pour usage dans l'asthme sévère. Il s'administre à la dose de 100 mg toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée. La première étude clinique réalisée dans l'asthme sévère, tous phénotypes confondus, n'a pas permis de démontrer une amélioration clinique significative sous mépolizumab (17). Certains auteurs avaient, dès lors, suggéré de se focaliser sur une population de patients asthmatiques sévères éosinophiliques. Les études réalisées en tenant compte de ce phénotype inflammatoire éosinophilique ont confirmé une réduction de 50 % du nombre d'exacerbations (18-20), une amélioration de la fonction pulmonaire (21), une réduction des symptômes d'asthme et une réduction de la dose de corticostéroïdes oraux de 50 % (22). Chez ces patients asthmatiques sévères réduisant de 50 % leur dose de corticostéroïdes systémiques, on observait, également, une réduction de 32 % des exacerbations et une amélioration du contrôle symptomatique.

Nous avons récemment publié notre expérience liégeoise avec le mépolizumab (21). Les données de suivi de nos patients asthmatiques sévères hyperéosinophiliques confirment une réduction de 85 % des exacerbations à 6 mois (Figure 2), maintenue sur un suivi de 30 mois, une réduction de plus de la moitié de la dose de corticostéroïdes systémiques, une amélioration significative des questionnaires de contrôle et de qualité de vie. L'amélioration de l'ensemble de ces paramètres était maintenue, de façon significative, au cours des 30 mois de suivi. Nous avons également observé une augmentation progressive des valeurs de volume expiré maximal par seconde (VEMS) post-bronchodilatation, atteignant un gain significatif de 190 ml, soit 11 % à 18 mois. Nous avons, enfin, observé une réduction de 60 % des éosinophiles de l'expectoration induite et de 98 % des éosinophiles systémiques sous traitement biologique tandis que la valeur du NO exhalé n'était pas modifiée.

B) RESLIZUMAB

Le reslizumab (Cinquaero®) cible, également, l'IL-5 et se différencie du mépolizumab par son administration intraveineuse (et non sous-cuta-

Figure 2. Expérience liégeoise montrant l'évolution des exacerbations entre la visite avant traitement biologique (B) et la visite réalisée après 4 mois de traitement par omalizumab (anti-IgE, n=137) et après 6 mois de traitement par mepolizumab (anti-IL5, n=117) ou benralizumab (anti-IL5-R, n=24).



née) et sa dose choisie en fonction du poids du patient (3 mg/kg/4 semaines). La réduction en termes d'exacerbations est similaire à celle obtenue avec le mepolizumab (23). Chez les patients présentant des taux d'éosinophiles sanguins supérieurs à 400/ul, une amélioration du VEMS de 270 ml était observée (24). Plusieurs facteurs contribuent à l'obstruction bronchique observée chez les patients asthmatiques, tels le bronchospasme, l'inflammation, l'œdème de la muqueuse et les impactions endobronchiques. Outre leur effet anti-éosinophilique direct qui peut améliorer la réactivité bronchique, les anti-IL5 peuvent permettre une amélioration fonctionnelle respiratoire par une diminution des sécrétions endobronchiques. En effet, des études *in vitro* ont, récemment, démontré que la réduction du taux d'éosinophiles de l'expectoration induite permet de diminuer les bouchons muqueux et, ainsi, d'améliorer la fonction respiratoire. Aucune étude n'a, malheureusement jusqu'à présent, évalué la capacité du reslizumab à diminuer la dose de corticostéroïdes systémiques. Sa voie d'administration intraveineuse en fait un traitement de seconde ligne, vu la lourdeur de l'administration.

C) BENRALIZUMAB

Le benralizumab (Fasenra®), en se liant au récepteur à l'IL-5, active l'apoptose de l'éosinophile et sa phagocytose. Il est administré, par voie sous-cutanée, à la dose de 30 mg toutes les 4 semaines durant les trois premiers mois, puis toutes les 8 semaines. Les essais contrôlés randomisés ont confirmé une réduction d'environ 50 % du taux d'exacerbations chez les patients présentant un taux d'éosinophiles systémiques

≥ 300/mm³ (25, 26). Nair et coll (27) ont montré que le traitement par benralizumab réduisait la dose de corticostéroïdes systémiques de 75 % (*versus* 25 % de réduction dans le groupe placebo) et cette réduction était associée à une diminution d'exacerbations de 70% lorsque la molécule est administrée toutes les 8 semaines.

3. ANTICORPS MONOCLONAUX CIBLANT L'IL-4 ET L'IL-3

De nouveaux traitements biologiques feront bientôt leur apparition sur le marché belge pour la prise en charge de l'asthme sévère. Ainsi, le dupilumab est un antagoniste du récepteur à l'IL4 qui bloque aussi l'IL-13. Ces deux cytokines contribuent, également, à l'inflammation type 2. L'IL-4 joue un rôle dans la sensibilisation allergénique en induisant la production d'IgE tandis que l'IL-13 stimule la production de mucus par les cellules muciformes et peut promouvoir le remodeling des voies aériennes et modifier la contractilité des fibres musculaires lisses. L'IL-13 agit, également, sur les cellules épithéliales pour induire la production de FeNO et joue un rôle en stimulant l'adhésion vasculaire qui contribue à la migration des éosinophiles. Selon les publications récentes, le dupilumab réduit les exacerbations de 50 % et améliore significativement le VEMS, les résultats pouvant être observés dès deux semaines après l'introduction du traitement. L'amélioration semble plus importante chez les patients présentant un FeNO supérieur à 25ppb et un taux d'éosinophiles supérieur à 150/mm³ (28). Une autre étude a également confirmé la capacité du dupilumab à réduire la dose de corticostéroïdes systémiques du traitement de fond. Malgré cette diminution de dose de corticostéroïdes systémiques, les exacerbations étaient réduites de 60 % dans cette étude (29).

SÉCURITÉ DES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES

Les données concernant la sécurité de l'utilisation de ces biothérapies, disponibles à l'heure actuelle, sont rassurantes. Il est évident qu'un monitoring des effets secondaires à plus long terme reste indispensable. Il est, dès lors, important de souligner la nécessité d'inclure tous ces patients dans un registre national. Un registre belge de l'asthme sévère a été créé par le groupe «Asthme et Allergie» de la Société Belge de Pneumologie (BeRS) et les pneumologues avec un tropisme pour l'asthme sévère sont vivement encouragés à y inclure leurs patients traités par biothérapies (30).

COMMENT CHOISIR LE TRAITEMENT BIOLOGIQUE ?

En vue de sélectionner le traitement biologique de choix pour chaque patient asthmatique sévère, il convient de mesurer certains biomarqueurs tels les IgE, les éosinophiles systémiques et le monoxyde d'azote dans l'air exhalé (6,31-33) qui, tous, reflètent la présence d'une inflammation type 2 lorsqu'ils sont élevés.

En ce qui concerne la prédiction de la réponse à l'omalizumab, les patients présentant, avant traitement, un FeNO $\geq 19,5$ ppb ou un taux d'éosinophiles systémiques $\geq 260/\text{mm}^3$, ont montré un bénéfice plus important en termes de réduction des exacerbations (34). Ce caractère prédictif n'a, néanmoins, pas été confirmé dans de larges études en vie réelle (35, 36). Dans notre expérience, bien que corrélée à l'amélioration symptomatique à 1 an, la valeur du FeNO exhalé n'avait pas de caractère prédictif suffisant (13).

La présence d'une franche élévation des éosinophiles suggère une efficacité des anti-IL-5 et anti-IL-5 récepteurs, avec une réduction des exacerbations. Plus l'éosinophilie sanguine est élevée, meilleure sera la réponse en termes de réduction des exacerbations et d'amélioration du VEMS selon les essais contrôlés randomisés. Notre étude (21) a montré que les patients qui améliorent, significativement, leur VEMS sous traitement sont ceux qui présentent l'inflammation éosinophilique de l'expectoration induite la plus intense avant traitement par anti-IL5.

Le choix entre les différents traitements biologiques bloquant la voie de l'IL-5 dépendra de l'usage concomitant de corticostéroïdes systémiques, la fréquence et la voie d'injection, l'effet de dose souhaité. Il n'y a pas encore d'études de comparaison directe de ces trois biothérapies dans la littérature.

Nous menons, actuellement, une étude belge, appelée Predictumab, qui vise à comparer la réponse au traitement par omalizumab et mépolizumab chez des patients asthmatiques sévères éligibles pour les deux traitements biologiques. Cette étude permettra, peut-être, d'identifier des facteurs prédictifs de la réponse aux traitements biologiques, qui restent des traitements coûteux, en vue de réaliser une prise en charge ciblée de chaque patient. D'autres études comparant les anti-IL-5 et anti-IL-5 récepteurs devront être programmées dans le futur.

CONCLUSION

Ces dix dernières années ont été particulièrement riches dans le domaine thérapeutique de l'asthme, avec l'apparition de quatre nouveaux traitements biologiques dont trois sont actuellement disponibles sur le marché belge. L'intérêt principal de ces biothérapies, certes coûteuses, est de réduire le nombre d'exacerbations et le recours aux corticostéroïdes systémiques dont les complications, parfois sévères, sont fonction de la dose cumulative reçue. Un point crucial est d'ailleurs l'observation d'une amélioration des valeurs fonctionnelles respiratoires et d'une diminution des exacerbations sous traitement biologique, malgré une réduction ou un arrêt des corticostéroïdes systémiques. Ces traitements biologiques représentent une avancée majeure dans la prise en charge des patients asthmatiques sévères. Jusqu'à présent, aucun traitement biologique n'est disponible pour la prise en charge de l'asthme non type 2. Cependant, l'arrivée des biothérapies dans l'asthme sévère type 2 marque déjà une nouvelle ère pour les asthologues et fournit des options efficaces d'épargne en corticostéroïdes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Louis R, Schleich F, Corhay JL, et al. L'asthme : une maladie complexe mettant en jeu facteurs environnementaux et terrain génétique. *Rev Med Liege* 2012;**67**:286-91.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;**43**:1399-3003.
3. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, et al. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respiratory Medicine* 2009;**103**:975-94.
4. Cataldo D, Louis R, Michils A, et al. Severe asthma : oral corticosteroid alternatives and the need for optimal referral pathways. *J Asthma* 2020;1-11.
5. Al Nofal A, Bancos I, Benkhadra K, et al. Glucocorticoid replacement regimens in chronic adrenal insufficiency : a systematic review and meta-analysis. *Endocrine Practice* 2017;**23**:17-31.
6. Schleich FN, Zanella D, Stefanuto P-H, et al. Exhaled Volatile Organic Compounds Are Able to Discriminate between Neutrophilic and Eosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;**200**:444-53.
7. Schleich F, Louis R. Les traitements ciblés dans l'asthme: confirmations, espoirs et déceptions. *Rev Med Liege* 2012;**67**:14-21.
8. Louis R. Anti-IgE : a significant breakthrough in the treatment of airway allergic diseases. *Eur J Allergy Clin Immunol* 2004;**59**:698-700.
9. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma 1. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**108**:184-90.
10. Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;**18**:254-61.

11. Brusselle G, Michils A, Louis R, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study 2. *Respir Med* 2009;**103**:1633-42.
12. Schleich F, Manise M, Louis R. Omalizumab (Xolair®) dans le traitement de l'asthme allergique persistant sévère. *Rev Med Liege* 2009;**64**:313-7.
13. Frix AN, Schleich F, Paulus V, et al. Effectiveness of omalizumab on patient reported outcomes, lung function, and inflammatory markers in severe allergic asthma. *Biochem Pharmacol* 2020;**30**:113944.
14. Louis R, Demarche S, Van Hees T, et al. Traitement personnalisé dans l'asthme : le cas des anticorps monoclonaux dirigés contre l'interleukine-5. *Rev Med Liege* 2015;**70**:306-9.
15. Schleich F, Louis R. Asthme bronchique non contrôlé : importance des phénotypes et de l'inflammation éosinophilique locale et systémique. *Rev Med Liege* 2014;**69**:62-5.
16. Schleich FN, Chevrement A, Paulus V, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2014;**44**:97-108.
17. Flood-Page P, Swenson C, Faierman I, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma 2. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**176**:1062-71.
18. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;**371**:1198-207.
19. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma 1. *N Engl J Med* 2009;**360**:973-84.
20. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM) : a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;**380**:651-9.
21. Schleich F, Graff S, Nekoe H, et al. Real-word experience with mepolizumab : Does it deliver what it has promised? *Clin Exp Allergy* 2020. doi: 10.1111/cea.13601.
22. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;**371**:1189-97.
23. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts : results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;**3**:355-66.
24. Corren J, Weinstein S, Janka L, et al. Phase 3 Study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma : effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest* 2016;**150**:799-810.
25. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;**388**:2128-41.
26. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO) : a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;**388**:2115-27.
27. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;**376**:2448-58.
28. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;**378**:2486-96.
29. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;**378**:2475-85.
30. Schleich F, Brusselle G, Louis R, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med* 2014;**108**:1723-32.
31. Schleich FN, Seidel L, Sele J, et al. Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count $\geq 3\%$ in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax* 2010;**65**:39-44.
32. Demarche SF, Schleich FN, Paulus VA, et al. Is it possible to claim or refute sputum eosinophils $\geq 3\%$ in asthmatics with sufficient accuracy using biomarkers? *Respir Res* 2017;**18**:133.
33. Schleich FN, Manise M, Sele J, et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort : predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med* 2013;**13**:11.
34. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**187**:804-11.
35. Humbert M, Taillé C, Mala L, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count : the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018;**51**.
36. Casale TB, Luskin AT, Busse W, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma : evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;**7**:156-64.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Dr F. Schleich, Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.
Email : schleich@chuliege.be